

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient : 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 25 mg de dexkétoprofène.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 33,07 mg de croscarmellose sodique et 1,83 mg de stéarylfumarate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Skudexa : comprimés pelliculés de couleur presque blanche à légèrement jaune et oblongs, avec une barre de cassure d'un côté et marqué d'un « M » de l'autre côté. La dimension du comprimé pelliculé est approximativement 14 mm de longueur et 6 mm de largeur.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique à court terme de douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère chez les adultes dont la douleur est considérée comme nécessitant une combinaison de tramadol et de dexkétoprofène.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé (correspondant à 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 25 mg de dexkétoprofène). Des doses additionnelles peuvent être prises en fonction des besoins, avec un intervalle d'au moins 8 heures entre les doses. La dose quotidienne totale ne devrait pas dépasser trois comprimés pelliculés par jour (correspondant à 225 mg de chlorhydrate de tramadol et 75 mg de dexkétoprofène). Skudexa est uniquement destiné à un usage à court terme ; le traitement doit être strictement limité à la période symptomatique et en aucun cas plus de 5 jours. Le passage à une analgésie avec un seul agent doit être considéré en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse du patient.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant le plus petit nombre de doses pendant une durée la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés:

Chez les patients âgés, la dose recommandée pour débiter le traitement est d'un comprimé pelliculé ; des doses additionnelles peuvent être prises en fonction des besoins, avec un intervalle d'au moins 8 heures entre les doses et sans dépasser la dose totale par jour de 2 comprimés pelliculés (correspondant à 150 mg de chlorhydrate de tramadol et 50 mg de dexkétoprofène). La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 3 comprimés pelliculés par jour, comme recommandé pour la population générale, mais uniquement si la bonne tolérance générale a été établie. Des données limitées sont disponibles chez les patients de plus de 75 ans, par conséquent, Skudexa doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique:

Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent commencer leur traitement en prenant de faibles doses (2 comprimés pelliculés de Skudexa par jour au total) et faire l'objet d'une surveillance attentive.

Skudexa ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale:

La dose initiale doit être réduite à 2 comprimés pelliculés de Skudexa par jour au total chez les patients à la fonction rénale légèrement compromise (clairance de la créatinine de 60 à 89 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Skudexa ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine \leq 59 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de Skudexa chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, Skudexa ne peut pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Voie orale.

Skudexa doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (p.ex. un verre d'eau). L'administration concomitante avec de la nourriture retarde la vitesse d'absorption du médicament (voir rubrique 5.2), pour un effet plus rapide les comprimés peuvent être pris au moins 30 minutes avant les repas.

Objectifs du traitement et arrêt

Avant l'initiation d'un traitement avec Skudexa, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et l'objectif du traitement, et un plan pour la fin du traitement, doit être définie en accord avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient pour évaluer la nécessité de continuer le traitement, d'envisager l'arrêt et d'ajuster les doses si nécessaire. Quand un patient n'a plus besoin d'un traitement avec du Skudexa, il peut être envisagé de baisser les doses progressivement pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Les contre-indications rapportées pour le dextkétoprofène et le tramadol en tant que substances individuelles doivent être prises en compte.

Le dextkétoprofène ne peut pas être administré dans les cas suivants :

- hypersensibilité au dextkétoprofène, à tout autre AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
 - patients chez qui des substances qui ont une action similaire (p.ex. acide acétylsalicylique ou d'autres AINS) provoquent des crises d'asthme, un bronchospasme, une rhinite aiguë, ou entraînent des polypes nasaux, de l'urticaire ou de l'oedème angioneurotique ;
 - réactions photo-allergiques ou phototoxiques connues lors d'un traitement au moyen de kétoprofène ou de fibrates ;
 - patients présentant un ulcère peptique actif/une hémorragie gastro-intestinale ou un quelconque antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale ;
 - patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liés à un traitement antérieur par un AINS ;
 - patients souffrant de dyspepsie chronique ;
 - patients présentant d'autres saignements actifs ou des troubles de la coagulation ;
 - patients avec une maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse ;
 - patients avec une insuffisance cardiaque sévère ;
 - patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min) ;
 - patients avec une fonction hépatique sévèrement altérée (Child-Pugh C) ;
 - patients avec une diathèse hémorragique et d'autres troubles de la coagulation ;
 - patients souffrant de déshydratation sévère (suite à des vomissements, des diarrhées ou un apport insuffisant de liquides).

Le tramadol ne peut pas être administré dans les cas suivants :

- hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou autres médicaments psychotropes ;
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours

précédents par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (voir rubrique 4.5) ;

- chez les patients souffrant d'épilepsie insuffisamment contrôlée par des médicaments (voir rubrique 4.4) ;
- dépression respiratoire sévère.

Skudexa est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde spéciales et les précautions rapportées pour le dextkétoprofène et le tramadol en tant que substances individuelles doivent être prises en compte.

Dextkétoprofène

Administrer avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allergie.

L'utilisation simultanée de dextkétoprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible possible pendant une durée la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Sécurité gastro-intestinale

Ont été rapportées avec tous les AINS : des hémorragies, des ulcérations ou des perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales, à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'alarme ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Lorsqu'il se produit une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale chez des patients recevant du dextkétoprofène, le traitement doit être arrêté.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé avec des doses croissantes d'AINS, chez les patients avec antécédents d'ulcère, en particulier si ce dernier est compliqué par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les sujets âgés.

Comme il est recommandé pour tous les AINS, il convient d'analyser tout antécédent d'oesophagite, de gastrite et/ou d'ulcère peptique afin de s'assurer de leur guérison totale, avant d'instaurer un traitement par du dexkétoprofène. On sera particulièrement attentif à l'apparition de troubles digestifs, spécialement d'hémorragie gastro-intestinale chez des patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents d'affections gastro-intestinales.

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients avec des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) parce que leur affection peut être exacerbée (voir rubrique 4.8).

Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par ex.: le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, mais aussi pour les patients qui doivent recevoir en même temps une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients avec des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier une hémorragie gastro-intestinale), surtout dans les premiers stades du traitement.

La prudence est recommandée chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants qui pourraient augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie, par exemple, les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Sécurité rénale

Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale. Chez ces patients, l'utilisation d'AINS peut résulter en une détérioration de la fonction rénale, une rétention hydrique et un œdème. La prudence est également indiquée chez les patients traités par diurétiques ou chez les patients qui pourraient développer une hypovolémie, vu le risque majoré de néphrotoxicité.

Il faut veiller à un apport adéquat de liquides pendant le traitement afin de prévenir la déshydratation et le risque augmenté de néphrotoxicité qui peut y être associé.

Comme tous les AINS, ce médicament peut augmenter l'urémie et la créatininémie. Comme d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, il peut provoquer des effets indésirables sur le système rénal, susceptibles d'aboutir à une néphrite glomérulaire, une néphrite interstitielle, une nécrose papillaire rénale, un syndrome néphrotique et insuffisance rénale aiguë.

Sécurité hépatique

Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique. Comme les autres AINS, ce médicament peut provoquer de faibles élévations transitoires de certains paramètres hépatiques, et des augmentations significatives de l'aspartate aminotransférase (AST), aussi appelée la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) et l'alanine aminotransférase (ALT), aussi appelée la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). Dans le cas d'une augmentation marquée de tels paramètres, le traitement doit être interrompu.

Sécurité cardiovasculaire et cérébrovasculaire

Une surveillance et des conseils adéquats sont nécessaires chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, étant donné qu'une rétention hydrique et un œdème ont été rapportés en association à un traitement par AINS. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque, en particulier ceux ayant déjà présenté des épisodes d'insuffisance cardiaque, parce qu'il existe un risque accru de déclencher une insuffisance cardiaque.

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de fortes doses et de traitement à long terme) peut être associée à un risque légèrement majoré d'incidents thrombotiques artériels (par exemple : infarctus myocardique ou accident vasculaire cérébral). Les données sont insuffisantes pour exclure un tel risque pour le dexkétoprofène.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique connue, une maladie artérielle périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ne doivent être traités par du dexkétoprofène qu'après une évaluation soigneuse. Une évaluation similaire doit être effectuée avant d'instaurer un traitement à plus long terme chez les patients présentant des facteurs de risque de pathologie cardiovasculaire (par ex. : hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme).

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités avec du dexkétoprofène. Le syndrome de Kounis a été défini comme l'apparition de symptômes cardiovasculaires, secondaire à une réaction allergique ou hypersensible, associée à une constriction des artères coronaires et qui peut provoquer un infarctus du myocarde.

Tous les AINS non sélectifs peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et allonger le temps de saignement en inhibant la synthèse des prostaglandines. Il est dès lors déconseillé d'utiliser le dexkétoprofène chez des patients qui reçoivent un autre traitement qui interfère avec l'hémostase, comme la warfarine ou autres dérivés de la coumarine ou de l'héparine (voir rubrique 4.5).

Réactions cutanées

De graves réactions cutanées dont certaines fatales, notamment une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés dans de très rares cas en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Les patients semblent courir le plus haut risque de présenter ces réactions en tout début de traitement, la réaction débutant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le dexkétoprofène doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Sujets âgés

Les patients âgés présentent une fréquence accrue d'effets indésirables aux AINS, en particulier l'hémorragie et la perforation gastro-intestinale qui peuvent s'avérer fatales (voir rubrique 4.2). Ces patients doivent commencer le traitement avec la plus petite dose disponible.

Les personnes âgées sont davantage susceptibles de souffrir d'un trouble de la fonction rénale, cardiovasculaire ou hépatique (voir rubrique 4.2).

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

Le dexkétoprofène peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de pneumonies communautaires d'origine bactérienne et de complications bactériennes de la varicelle. Lorsque ce médicament est administré pour soulager la douleur liée à une infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de complications infectieuses graves au niveau de la peau et des tissus mous. Jusqu'à présent, le rôle contributif des AINS dans l'aggravation de ces infections n'a pas pu être exclu. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation du dexkétoprofène en cas de varicelle.

Autres informations

Une prudence particulière est requise chez les patients présentant:

- un trouble congénital du métabolisme des porphyrines (par ex. porphyrie intermittente aiguë)
- une déshydratation

- immédiatement après une chirurgie majeure.

Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë (choc anaphylactique par ex.) ont été observées à de très rares occasions. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes de réaction d'hypersensibilité grave faisant suite à la prise de dexkétoprofène. En fonction des symptômes, les mesures médicales requises devront être prises par des professionnels de la santé spécialisés.

Les patients souffrant d'asthme en combinaison avec une rhinite chronique, une sinusite chronique, et/ou une polypose nasale ont un risque plus élevé d'allergie à l'acide acétylsalicylique et/ou aux AINS que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut provoquer des crises d'asthme ou des bronchospasmes, en particulier chez les personnes allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Le dexkétoprofène doit être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles hématopoïétiques, de lupus érythémateux disséminé ou de connectivité mixte.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Skudexa chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, Skudexa ne peut pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Tramadol

Le tramadol devra être utilisé avec une prudence particulière chez les patients dépendants, les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une diminution de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une élévation de la pression intracrânienne.

Le produit devra être utilisé avec prudence chez les patients sensibles aux opioïdes.

La prudence est de mise chez les patients traités pour dépression respiratoire, ou si des médicaments déprimant le SNC sont administrés de manière concomitante (voir rubrique 4.5), ou si la dose recommandée a été significativement dépassée (voir rubrique 4.9) étant donné que l'on ne peut exclure

le risque d'une dépression respiratoire dans de telles situations.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients, recevant le tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions peut augmenter si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg).

Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsivant (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions devront être traités par tramadol uniquement en cas de nécessité.

Tolérance et Troubles liés à l'Usage d'Opioïdes (abus et dépendance)

Tolérance, dépendance physique et psychologique, et trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer suite à l'administration répétée d'opioïdes tels que Skudexa. Une dose plus élevée et une durée plus longue d'un traitement avec des opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Skudexa peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO augmente chez les patients des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de trouble liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou les patients avec des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'initiation du traitement avec Skudexa et pendant le traitement, l'objectif du traitement et le plan d'arrêt du traitement doivent être définis en accord avec le patient (voir section 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient devra aussi être informé des risques et symptômes d'un TUO. En cas d'apparition de ces signes, le patient doit être invité à contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe de recherche compulsive de médicaments (ex. demandes de renouvellement prématurées de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (comme les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

Risque en cas d'utilisation concomitante de sédatifs comme les benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de Skudexa et de sédatifs comme les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut résulter en une sédation, une dépression respiratoire, le coma et le décès. A cause de ces risques, la prescription concomitante avec ces sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels des options thérapeutiques alternatives ne sont pas possibles. S'il a été décidé de prescrire Skudexa en même temps que des sédatifs, la dose efficace la plus basse doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce contexte, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants pour qu'ils soient au courant de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, a été rapporté chez des patients traités par le tramadol en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou par le tramadol seul (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes. Le retrait des médicaments sérotoninergiques apporte généralement une amélioration rapide.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment des apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïdes utilisée. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée

Insuffisance surrénalienne

Les antalgiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïde. Les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure par ex. douleur abdominale sévère, nausées et vomissements, hypotension artérielle, fatigue extrême, diminution de l'appétit et perte de poids.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de présenter des effets indésirables liés à la toxicité des opioïdes.

Les symptômes généraux liés à la toxicité des opioïdes comprennent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter

les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas. Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

Population	% de prévalence
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	de 3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	de 1,2 % à 2 %
Caucasiens	de 3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	de 1 % à 2 %

Utilisation postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas où le tramadol a été administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement d'une apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opioïdes, notamment la dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de pathologie neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opioïdes.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique n'a été effectuée afin d'évaluer l'impact potentiel d'interactions médicamenteuses sur le profil de sécurité du Skudexa. Toutefois, celles rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol comme substances individuelles doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène

Les interactions suivantes sont d'application pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en général :

Associations déconseillées:

- Autres AINS (incluant les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2), y compris les doses élevées de salicylés (≥ 3 g/jour): l'administration concomitante de plusieurs AINS peut majorer le risque d'ulcères gastro-intestinaux et d'hémorragies par un effet de synergie.
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine, en raison de la liaison élevée aux protéines plasmatiques du dexkétoprofène ainsi que de l'inhibition de la fonction plaquettaire et l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale. Si la combinaison ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un suivi des valeurs biologiques s'imposent.
- Héparines: augmentation du risque d'hémorragie (en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire et de l'endommagement de la muqueuse gastroduodénale). Si la combinaison ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un suivi des valeurs biologiques s'imposent.
- Corticostéroïdes: il existe un risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale.
- Lithium (décrit en association à différents AINS) : les AINS accroissent les taux sanguins de lithium, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Ce paramètre requiert donc une surveillance lors de l'initialisation, de l'ajustement et de l'arrêt d'un traitement par dexkétoprofène.
- Méthotrexate utilisé aux doses élevées de 15 mg/semaine ou davantage: accroissement de la toxicité hématologique du méthotrexate suite à une diminution de sa clairance rénale par les agents anti-inflammatoires en général.
- Hydantoïnes (incluant la phénytoïne) et sulfamides : risque d'augmenter les effets toxiques de ces substances.

Associations nécessitant la prudence :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aminoglycosides antibactériens et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : le dexkétoprofène peut réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs. Chez certains patients dont la fonction rénale est compromise (par exemple des patients déshydratés ou des patients âgés ayant une fonction rénale compromise), l'administration concomitante d'agents qui inhibent la cyclo-oxygénase et d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aminoglycosides antibactériens peut se traduire par une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, qui est habituellement réversible. En cas de prescription combinée de dexkétoprofène et d'un diurétique, il est indispensable de s'assurer que le patient est hydraté de manière adéquate et de surveiller la fonction rénale en début de traitement et périodiquement par après. L'administration simultanée de dexkétoprofène et de diurétiques d'épargne potassique peut conduire à une hyperkaliémie. Le suivi des concentrations de potassium dans le sang est indispensable (voir rubrique 4.4).

- Méthotrexate, à doses inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du

méthotrexate par diminution de sa clairance rénale sous l'effet des anti-inflammatoires en général.

Surveillance hebdomadaire de la numération sanguine pendant les premières semaines d'administration de la combinaison.
Surveillance accrue en présence d'une fonction rénale même légèrement altérée, ainsi que chez les sujets âgés.

- Pentoxifylline : risque accru de saignement. Renforcer la surveillance clinique et vérifier plus souvent le temps de saignement.

- Zidovudine : risque d'accroissement de la toxicité sur la lignée érythrocytaire par action sur les réticulocytes, et anémie sévère survenant une semaine après le début de l'administration des AINS.

Vérifier la numération de la formule sanguine totale et celle des réticulocytes une ou deux semaines après le début de l'administration des AINS.

- Sulfonylurées: les AINS peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par déplacement des sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Associations à prendre en considération :

- Bêta-bloquants : un traitement par AINS peut réduire l'effet antihypertenseur en inhibant la synthèse des prostaglandines.
- Ciclosporine et tacrolimus : les AINS risquent de renforcer la néphrotoxicité par des effets médiés par les prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement combiné, il convient de mesurer la fonction rénale.
- Thrombolytiques : risque accru de saignement.
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Probénécid : les concentrations plasmatiques de dexkétoprofène peuvent être augmentées ; cette interaction peut être due à un mécanisme inhibiteur au site de la sécrétion tubulaire rénale et de la glucuroconjugaison, et exige des ajustements de la dose de dexkétoprofène.
- Glycosides cardiaques : les AINS peuvent augmenter la concentration plasmatique des glycosides.
- Mifépristone : à cause d'un risque théorique que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase puissent altérer l'efficacité de la mifépristone, les AINS ne devraient pas être utilisés pendant 8-12 jours après l'administration de mifépristone.

Une évidence limitée suggère que l'administration simultanée d'AINS le jour de l'administration d'une prostaglandine n'influence pas défavorablement les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale et la contractilité utérine et ne réduit pas l'efficacité clinique de l'interruption médicale de la grossesse.

- Antibiotiques de la famille des quinolones : des données chez l'animal indiquent que de hauts dosages de quinolones associés aux AINS peuvent augmenter le risque de développer des convulsions.
- Ténofovir : l'utilisation concomitante d'AINS peut augmenter l'azote uréique et la créatinine plasmatiques, la fonction rénale doit être surveillée afin de contrôler une influence synergique potentielle sur la fonction rénale.
- Déférasirox : l'utilisation concomitante d'AINS peut augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire quand le déférasirox est combiné avec de telles substances.
- Pémétréxed : l'utilisation concomitante d'AINS peut diminuer l'élimination de pémétréxed. Il faut donc être prudent lors de l'administration de doses élevées d'AINS. Chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 45 à 79 ml/min), l'administration concomitante de pémétréxed avec des doses d'AINS doit être évitée pendant 2 jours avant et 2 jours après l'administration de pémétréxed.

Tramadol

Associations déconseillées:

- Le tramadol ne peut pas être associé aux inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3). Chez des patients traités par des inhibiteurs de la MAO 14 jours avant l'usage de l'opioïde péthidine, des interactions potentiellement mortelles agissant sur le système nerveux central, les fonctions respiratoire et cardiovasculaire ont été constatées. Les mêmes interactions avec des inhibiteurs de la MAO lors du traitement par du tramadol ne peuvent pas être exclues.
- Suite à des cas rapportés avec une augmentation de l'INR accompagnée d'hémorragies intenses et de l'apparition d'ecchymoses chez certains patients, la prudence est recommandée pendant un traitement concomitant de tramadol avec les dérivés de la coumarine (p.ex. warfarine).
- La combinaison d'agonistes/antagonistes mixtes de récepteurs opioïdes (p.ex. buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) et de tramadol est déconseillée parce que l'effet analgésique d'un agoniste pur peut, en théorie, être réduit dans de telles circonstances.

Associations nécessitant la prudence :

- Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel de déclenchement de convulsions des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsivant (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).
- L'utilisation thérapeutique concomitante du tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (inhibiteurs MAO) (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des sédatifs tels que des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), des benzodiazépines ou des médicaments associés pourrait entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès, à cause de l'effet dépressif additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante devrait être limitée (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en considération :

- L'administration concomitante de tramadol avec d'autres médicaments dépresseurs centraux ou l'alcool, peut potentialiser les effets du tramadol sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8).
- Les résultats des études pharmacocinétiques ont montré jusqu'à présent que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement importantes.
- L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action.
- Dans un nombre limité d'études, l'usage pré- ou post-opératoire de l'ondansétron, antiémétique antagoniste 5-HT₃, a augmenté le besoin de tramadol chez les patients souffrant de douleurs post-opératoires.
- D'autres substances actives, connues pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucun cas de grossesse ne s'est produit au cours du développement clinique de Skudexa. Le profil de sécurité de Skudexa pendant la grossesse n'a pas été établi pendant les études cliniques incluses dans cette rubrique. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol en tant que substances individuelles doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet préjudiciable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données émanant d'études épidémiologiques suscitent une inquiétude concernant une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a été augmenté de moins de 1% jusqu'à environ 1,5%. Le risque augmente apparemment avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines se traduit par une augmentation de la perte pré- et post-implantation et de la mortalité embryonnaire et fœtale. En outre, on a fait état d'incidence accrue de diverses malformations, notamment de malformations cardiovasculaires, chez des animaux auxquels on a administré un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant l'organogenèse. Néanmoins, les études animales menées avec le dexkétoprofène n'ont pas révélé de toxicité reproductive (voir rubrique 5.3).

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation de dexkétoprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés suite à un traitement au cours du deuxième trimestre. La plupart de ces cas étaient résolus à l'arrêt du traitement.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus);

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à :

- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut se produire même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines se traduisant par un retard ou un allongement du travail.

Tramadol

Des études sur animaux avec le tramadol ont montré, à des doses très élevées, des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité des animaux nouveaux-nés. Des effets tératogènes n'ont pas été observés. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Chez l'humain, on ne dispose pas de preuves suffisantes concernant la sécurité du tramadol en cas de grossesse.

Le tramadol, administré avant ou pendant l'accouchement, n'a pas d'influence sur la contractilité utérine. Il peut provoquer chez les nouveaux-nés des modifications de la fréquence respiratoire, généralement sans importance clinique. L'usage chronique au cours de la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

En prenant en considération les données ci-dessus, Skudexa est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucune étude contrôlée n'a été effectuée afin d'étudier l'excrétion de Skudexa dans le lait humain. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol comme substances individuelles doivent être prises en compte.

Dexkétoprofène

Il n'est pas connu si le dexkétoprofène est excrété dans le lait humain.

Tramadol

Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en de petites quantités dans le lait humain.

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

En prenant en considération les données ci-dessus, Skudexa est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, l'utilisation de dexkétoprofène peut altérer la fertilité des femmes et n'est pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui éprouvent des difficultés à concevoir ou qui doivent subir des tests de fertilité, il faut envisager d'arrêter le dexkétoprofène.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets connus pour les composants individuels de Skudexa s'appliquent à la combinaison fixe.

Dexkétoprofène

Le dexkétoprofène a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, en raison de la possibilité de vertiges ou de somnolence.

Tramadol

Même pris en conformité avec les instructions, le tramadol peut causer des effets tels que de la somnolence et des vertiges et par conséquent il peut perturber les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines.

Cette considération s'applique en particulier lors de l'association avec d'autres substances psychotropes et de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend, classés par systèmes d'organes, les effets indésirables rapportés dans les études cliniques comme étant au moins potentiellement liés à Skudexa, ainsi que les effets indésirables rapportés dans les RCPs du dexkétoprofène et du tramadol en formulations orales, classés par systèmes d'organes.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable	Fréquence		
		Skudexa	Dexkétoprofène	Tramadol
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose	Peu fréquent	-	-
	Neutropénie	-	Très rare	-
	Thrombocytopénie	-	Très rare	-
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (p.ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, oedème de Quincke)	-	Très rare	Rare
	Réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique	-	Très rare	Rare
	Oedème laryngé	Peu fréquent	Rare	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Trouble de l'appétit	-	-	Rare
	Diminution de l'appétit	-	Rare	-
	Hypoglycémie	-	-	Fréquence indéterminée
	Hypokaliémie	Peu fréquent	-	-
Affections psychiatriques	Anxiété	-	Peu fréquent	Rare

	Troubles cognitifs	-	-	Rare
	Etat confusionnel	-	-	Rare
	Dépendance	-	-	Rare
	Hallucination	-	-	Rare
	Insomnie	-	Peu fréquent	-
	Modification de l'humeur	-	-	Rare
	Cauchemar	-	-	Rare
	Affection psychotique	Peu fréquent	-	-
	Trouble du sommeil	-	-	Rare
Affections du système nerveux	Coordination anormale	-	-	Rare
	Amnésie	Peu fréquent	-	-
	Etourdissements	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
	Epilepsie	-	-	Rare
	Céphalées	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Contractions musculaires involontaires	-	-	Rare
	Paresthésie	-	Rare	Rare
	Perturbation sensorielle	-	-	Rare
	Somnolence	Fréquent	Peu Fréquent	Fréquent
	Syndrome sérotoninergique	-	-	Fréquence indéterminée
	Trouble du langage	-	-	Fréquence indéterminée
	Syncope	-	Rare	Rare
	Tremblements	-	-	Rare
Affections oculaires	Vision trouble	-	Très rare	Rare
	Mydriase	-	-	Fréquence indéterminée
	Myosis	-	-	Rare
	Oedème périorbitaire	Peu fréquent	-	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	-	Très rare	-
	Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Affections cardiaques	Bradycardie	-	-	Rare
	Palpitations	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syndrome de Kounis	-	Fréquence indéterminée	-
	Tachycardie	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent

Affections vasculaires	Collapsus circulatoire	-	-	Peu fréquent
	Bouffées vasomotrices	-	Peu fréquent	-
	Crise hypertensive	Peu fréquent	-	-
	Hypotension	Peu fréquent	Très rare	-
	Hypotension posturale	-	-	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bradypnée	-	Rare	-
	Bronchospasme	-	Très rare	-
	Dyspnée	-	Très rare	Rare
	Dépression respiratoire	-	-	Peu fréquent
	Hoquet	-	-	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Inconfort abdominal	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Distension abdominale	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Douleurs abdominales	-	Fréquent	-
	Constipation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Diarrhée	-	Fréquent	Peu fréquent
	Bouche sèche	-	Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	-
	Flatulence	-	Peu fréquent	-
	Gastrite	-	Peu fréquent	-
	Irritation du tractus gastro-intestinal	-	Peu fréquent	-
	Nausées	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
	Pancréatite	-	Très rare	-
	Saignement d'ulcère peptique	-	Rare	-
	Perforation d'ulcère peptique	-	Rare	-
	Ulcère peptique	-	Rare	-
	Haut-le-cœur	-	-	Peu fréquent
	Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Hépatite	-	Rare	-
	Lésion hépatocellulaire	-	Rare	-

	Augmentation des enzymes hépatiques (y compris anomalies des tests de la fonction hépatique et augmentation de la gamma-glutamyl transférase)	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	-	Rare	-
	Oedème facial	Peu fréquent	Très rare	-
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Rare	Fréquent
	Réaction de photosensibilité	-	Très rare	-
	Prurit	-	Très rare	Peu fréquent
	Rash	-	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	Très rare	-
	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)	-	Très rare	-
	Urticaire	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
	Érythème pigmenté fixe	-	Fréquence indéterminée	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	-	Rare	-
	Faiblesse	-	-	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	-	-	Rare
	Hématurie	Peu fréquent	-	-
	Troubles mictionnels	-	-	Rare
	Néphrite	-	Très rare	-
	Syndrome néphrotique	-	Très rare	-
	Polyurie	-	Rare	-
	Insuffisance rénale aiguë	-	Rare	-
	Rétention urinaire	-	-	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels	-	Rare	-
	Troubles prostatique	-	Rare	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Frissons	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Inconfort	Peu fréquent	-	-
	Sensation anormale	Peu fréquent	-	-

	Syndrome de sevrage (agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux : rare ; attaque de panique, anxiété grave, hallucinations, paresthésies, acouphènes, et troubles du SNC inhabituels – comme confusion, illusions, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa)	-	-	Rare/très rare
	Fatigue	-	Peu fréquent	Fréquent
	Malaise	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Oedème périphérique	-	Rare	-
	Douleur	-	Peu fréquent	-
Investigations	Augmentation de la tension artérielle	Peu fréquent	Rare	Rare
	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique	Peu fréquent	-	-
	Augmentation de la déshydrogénase lactique sérique	Peu fréquent	-	-

Dexkétoprofène-tramadol

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des vomissements, nausées et étourdissements (2,9%, 2,7% et 1,1% des patients, respectivement).

Dépendance aux médicaments

L'administration répétée de Skudexa peut conduire à la dépendance médicamenteuse, même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risques individuels du patient, de la posologie et la durée de traitement aux opioïdes (voir la section 4.4).

Dexkétoprofène

Affections gastro-intestinales : La plupart des effets indésirables fréquemment observés sont d'origine gastro-intestinale. Il peut se produire des ulcères peptiques, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale, parfois fatales, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la flatulence, de la constipation, une dyspepsie, des douleurs abdominales, un méléna, une hématoméso, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation de colite et de maladie de Crohn (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ont été rapportés après administration de dexkétoprofène. Moins souvent, on a observé une gastrite. Un œdème, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Comme avec les autres AINS, les effets indésirables suivants pourraient apparaître : méningite aseptique, surtout chez les patients atteints de lupus érythémateux dissimulé ou de connectivite mixte; réactions hématologiques (purpura, anémie aplastique et hémolytique, ainsi que, rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire).

Réactions bulleuses, incluant un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (très rare).

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement en cas de fortes doses et de traitement à long terme) peut être associée à un risque légèrement accru d'incidents thrombotiques artériels (par exemple: infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Tramadol

Les effets indésirables liés au tramadol rapportés le plus fréquemment sont des nausées et des vertiges qui surviennent chez plus de 10% des patients.

Si les doses recommandées sont considérablement dépassées et que d'autres substances ayant un effet dépressur sur le SNC sont administrées simultanément (voir rubrique 4.5), une dépression respiratoire peut se produire.

Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien que la relation causale n'ait pas été établie.

Des convulsions épileptiformes se produisaient principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après traitement simultané avec des médicaments qui peuvent abaisser le seuil épileptogène ou peuvent eux-mêmes induire des convulsions cérébrales (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).

Des symptômes de réactions de sevrage, similaires à ceux se produisant lors du sevrage aux opioïdes peuvent se produire, comme: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes qui ont rarement été vus lors de l'arrêt du tramadol incluent: attaque de panique, anxiété grave, hallucinations, paresthésies, acouphènes, et des symptômes inhabituels liés au SNC (comme confusion, illusions, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les études cliniques. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol en tant que substances individuelles doivent être prises en compte.

Symptômes

Dexkétoprofène

La symptomatologie en cas de surdosage par dexkétoprofène n'est pas connue.

Des médicaments contenant du dexkétoprofène ont occasionné des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, douleurs abdominales) et du système nerveux (sommolence, vertiges, désorientation, céphalées).

Tramadol

En cas de surdosage avec le tramadol, les mêmes symptômes surviennent en principe que ceux provoqués par tous les autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Dexkétoprofène

En cas de prise accidentelle ou excessive, entamer immédiatement un traitement symptomatique en fonction de l'état clinique du patient.

Il convient d'administrer du charbon actif si plus de 5 mg/kg ont été ingérés par un adulte ou un enfant dans l'heure qui précède.

Le dexkétoprofène peut être éliminé par dialyse.

Tramadol

Maintenir les voies respiratoires ouvertes (et éviter l'inhalation), maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication orale, une décontamination gastro-intestinale au charbon actif est recommandée dans les 2 heures après la prise de tramadol.

Le tramadol peut être éliminé par dialyse, mais il est éliminé de manière minimale du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë par du tramadol à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seules n'est pas approprié en vue d'une détoxification.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Opioïdes en combinaison avec des analgésiques non-opioïdes
Code ATC: N02AJ14

Mécanisme d'action

Dexkétoprofène est le sel de trométhamine d'acide S-(+)-2-(3-benzoylphényl)propionique, un médicament analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique, qui appartient au groupe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01AE).

Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens est lié à la réduction de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase. Une inhibition spécifique de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, la PGG₂ et la PGH₂ (prostaglandines G₂ et H₂) a lieu d'où la production de prostaglandines PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} et PGD₂ ainsi que de prostacycline PGI₂ et de thromboxanes (TxA₂ et TxB₂). De plus, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter d'autres médiateurs de l'inflammation comme les kinines, provoquant une action indirecte qui s'ajouterait à l'action directe.

L'expérimentation animale et humaine montrent que le dexkétoprofène est un inhibiteur des COX-1 et COX-2.

Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. C'est un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . L'activité opioïde est due à la fois à la liaison de faible affinité du composé initial et une liaison d'affinité plus élevée du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs d'opioïdes μ . Dans les modèles animaux, M1 est jusqu'à 6 fois plus puissant que le tramadol pour générer une analgésie et 200 fois plus puissant en ce qui concerne la liaison aux opioïdes μ . L'analgésie induite par le tramadol est seulement partiellement neutralisée par l'antagoniste des opioïdes, la naloxone dans plusieurs essais sur les animaux. La contribution relative du tramadol et M1 à l'analgésie humaine dépend de la concentration plasmatique de chaque composé.

On a démontré que le tramadol inhibe la recapture de la noradrénaline et la sérotonine in vitro, comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes peuvent contribuer indépendamment au profil analgésique global du tramadol.

Le tramadol exerce un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, des doses analgésiques de tramadol couvrant une large gamme ne présentent pas d'effets déprimeurs respiratoires. La motilité gastrointestinale est également moins influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) de celle de la morphine.

Effets pharmacodynamiques

Des études précliniques ont montré une interaction synergique entre les substances actives, observée sur les deux modèles d'inflammation, aiguë et chronique, et suggèrent que des doses inférieures de chaque substance active permettent d'obtenir une analgésie efficace.

Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques effectuées sur plusieurs modèles de la douleur nociceptive modérée à sévère (y compris la douleur dentaire, la douleur somatique et la douleur viscérale) ont démontré une activité analgésique efficace du Skudexa.

Dans une étude à dose multiple, en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles chez 606 patients atteints de douleur modérée à sévère après une hystérectomie abdominale, avec un âge moyen de 47,6 ans (intervalle de 25 à 73), l'efficacité analgésique de la combinaison par rapport aux composants individuels a été évaluée au moyen de la somme des valeurs de différence d'intensité de la douleur sur un intervalle de 8 heures (SPID8) après la première dose de médicament à l'étude, avec l'intensité de la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm (VAS). Une valeur plus élevée de SPID témoigne d'un plus grand soulagement de la douleur. Le traitement avec Skudexa a donné lieu à un effet analgésique significativement supérieur à celui des composants individuels donnés à la même dose (dexkétoprofène 25 mg) ou à une dose plus élevée (tramadol 100 mg), les résultats étant comme suit: Skudexa (241,8), dexkétoprofène 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3). Au cours des 8 premières heures suivant Skudexa, les patients ont rapporté une intensité de la douleur significativement plus faible (moyenne PI-VAS = 33,6) avec une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) avec 25 mg de dexkétoprofène (moyenne PI-VAS = 42,6) et 100 mg de tramadol (moyenne PI-VAS = 42,9). Une analgésie supérieure a également été démontrée au cours des 56 heures après l'administration de doses répétées administrées selon le schéma posologique dans une population « ITT » (selon l'intention de traiter) où les patients qui ne recevaient pas de traitement actif comme première dose unique étaient exclus, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre Skudexa et 25 mg de dexkétoprofène (-8,4) et 100 mg de tramadol (-5,5).

Les patients traités avec Skudexa avaient besoin de moins de traitement de secours pour contrôler la douleur (11,8% des patients en comparaison avec 21,3% ($p = 0,0104$) et 21,4% ($p = 0,0097$) sous 25 mg dexkétoprofène et 100 mg tramadol, respectivement). Lorsque l'impact du traitement de secours est pris en compte, l'effet analgésique supérieur du Skudexa lors d'une utilisation répétée au cours de 56 heures devient plus évident, atteignant une différence de PI-VAS favorisant le Skudexa par rapport au dexkétoprofène (-11,0) et le tramadol (-9,1) avec une signification statistique de $p = < 0,0001$.

Dans une étude à dose multiple, en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles chez 641 patients atteints de douleur modérée à sévère après une arthroplastie totale de la hanche, atteignant un âge moyen de 61,9 ans (rang 29 à 80), l'efficacité analgésique de la combinaison par rapport aux composants individuels a été évaluée sur 8 heures après la première dose du médicament à l'étude (SPID8). Le traitement avec Skudexa a donné lieu à un effet analgésique significativement supérieur à celui des composants individuels donnés à la même dose (25 mg de dexkétoprofène) ou à une dose plus élevée (100 mg de tramadol); Skudexa (246,9), dexkétoprofène 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). Au cours des 8 premières heures suivant la prise de Skudexa, les patients ont rapporté une intensité de la douleur significativement plus faible (moyenne PI-VAS = 26,3) avec une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) avec 25 mg de dexkétoprofène (moyenne PI-VAS = 33,6) et 100 mg de tramadol (moyenne PI-VAS = 33,7).

Une analgésie supérieure a également été démontrée au cours des 56 heures suivant l'administration de doses répétées administrées selon le schéma posologique dans une population ITT où les patients qui ne recevaient pas de traitement actif comme première dose unique étaient exclus, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre Skudexa et 25 mg dexkétoprofène (-8,1) et 100 mg tramadol (-6,3), respectivement.

Un traitement de secours pour contrôler la douleur a été requis par 15,5% des patients sous Skudexa, par rapport à 28,0% ($p = 0,0017$) et 25,2% ($p = 0,0125$) sous respectivement 25 mg de dexkétoprofène et 100 mg de tramadol. Lorsque l'impact du traitement de secours est pris en compte, l'effet analgésique supérieur du Skudexa en cas d'utilisation répétée pendant 56 heures devient plus évident, atteignant une signification statistique ($p = < 0,0001$) en ce qui concerne le PI-VAS favorisant le Skudexa par rapport au dexkétoprofène (-10,4) et au tramadol (-8,3).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le Skudexa dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante du dexkétoprofène et du tramadol n'avait pas d'effets sur les paramètres pharmacocinétiques de chaque composant chez des sujets en bonne santé.

Chez des adultes normaux en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales de dexkétoprofène et de tramadol sont atteintes en environ 30 min (fourchette de 15 à 60 min) et 1,6 à 2 heures, respectivement.

Dexkétoprofène

Absorption

Après l'administration orale de dexkétoprofène chez l'homme, la C_{max} est atteinte après 30 minutes (de 15 à 60 minutes).

Lors de l'administration en même temps que des aliments, l'aire sous la courbe (ASC) ne change pas, pourtant, la C_{max} du dexkétoprofène diminue et sa vitesse d'absorption est ralentie (t_{max} accru).

Distribution

Les valeurs de demi-vie de distribution et d'élimination du dexkétoprofène sont de respectivement 0,35 et 1,65 heures. Comme pour d'autres médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques (99%), le volume de distribution a une valeur moyenne inférieure à 0,25 l/kg.

Dans des études pharmacocinétiques, portant sur des doses multiples, on a observé que l'aire sous la courbe (ASC) après la dernière administration ne diffère pas de celle obtenue après une dose unique, preuve de l'absence d'accumulation de la substance.

Biotransformation et élimination

Après administration de dexkétoprofène, seul l'énantiomère S-(+) est détecté dans les urines, preuve de l'absence de conversion en énantiomère R-(-) chez l'homme.

L'élimination du dexkétoprofène repose principalement sur la glucurono-conjugaison, suivie de l'excrétion rénale.

Tramadol

Absorption

Plus de 90% du tramadol est absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne est d'approximativement 70%, indépendamment de la prise concomitante de nourriture. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. Après administration orale, l'effet de premier passage est au maximum de 30%. Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d,\beta}=203\pm 40$ l). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%.

Suite à l'administration d'une seule dose orale de 100 mg de tramadol sous forme de capsules ou de comprimés à de jeunes volontaires sains, les concentrations plasmatiques étaient détectables en environ 15 à 45 minutes avec une C_{max} moyenne de 280 à 208 mcg/l et une T_{max} de 1,6 à 2 h.

Distribution

Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. De très faibles quantités de la substance active et de son dérivé O-déméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1% et 0,02 % de la dose administrée).

Biotransformation

Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-déméthyltramadol est pharmacologiquement actif. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. A ce jour, onze métabolites ont été retrouvés dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-déméthyltramadol est plus puissant que la molécule-mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et est approximativement identique à celle du tramadol.

L'inhibition de l'un ou des deux isoenzymes du cytochrome P450, le CYP3A4 et le CYP2D6 qui participent à la biotransformation du tramadol, peut avoir un effet sur la concentration plasmatique du tramadol ou de l'un de ses métabolites actifs.

Élimination

La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur approximatif de 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement entièrement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90% de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Une demi-vie d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-déméthyltramadol), avec une demi-vie d'élimination respective de 22,3 heures et de 36 heures dans un cas extrême, a été observée chez des patients présentant une cirrhose du foie. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), la demi-vie d'élimination était de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, respectivement 19,5 heures et 43,2 heures dans un cas extrême.

Linéarité/non-linéarité

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire aux posologies habituelles.

La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement dans des cas isolés. Une concentration sérique de 100 ng - 300 ng/ml est habituellement efficace.

5.3 Données de sécurité préclinique

Combinaison chlorhydrate de tramadol-dexkétoprofène

Les données non cliniques avec la combinaison, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La combinaison de dexkétoprofène et tramadol n'avait pas d'effet significatif sur le système cardio-vasculaire, comme évalué par des essais à la fois *in vitro* et *in vivo*. Moins d'effet sur le transit gastro-intestinal ont été observés avec la combinaison par rapport au tramadol seul.

Une étude de 13 semaines sur la toxicité chronique chez le rat, a donné des concentrations sans effet nocif observable (NOAEL : No Observed Adverse Effect Level) de 6 mg/kg/jour pour le dexkétoprofène et de 36 mg/kg/jour pour le tramadol (doses testées les plus élevées), administrés à la fois individuellement ou en combinaison (correspondant à l'exposition sur base de l'ASC au NOAEL après des doses uniques de 25,10 fois et 1,38 fois l'exposition humaine au dexkétoprofène et au tramadol, respectivement, à une dose clinique unique de 25 mg de dexkétoprofène et 75 mg de tramadol).

Aucune nouvelle toxicité, différente de celles précédemment décrites pour le dexkétoprofène ou le tramadol n'a été observée.

Dexkétoprofène

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, des fonctions de reproduction et d'immunopharmacologie, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité chronique réalisées chez des souris et des singes ont donné lieu à une concentration sans effet nocif observable (NOAEL) de 3 mg/kg/jour. Les principaux effets indésirables associés aux doses élevées ont été des érosions et des ulcères gastro-intestinaux dose-dépendants.

Tramadol

Après administration orale et parentérale répétées de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucune modification liée à la substance active. Des effets sur le SNC sont survenus uniquement à doses élevées, considérablement supérieures à la fourchette thérapeutique: agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont toléré des doses orales respectives de 20 mg/kg et de 10 mg/kg de poids corporel et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des posologies de tramadol à partir de 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les femelles reproductrices et un accroissement de la mortalité des nouveau-nés. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire. La fertilité des animaux mâles n'a pas été altérée.

Après l'administration de doses plus élevées (à partir de 50 mg/kg/jour), les femelles présentaient une réduction de taux de gestations. Chez le lapin, des effets toxiques chez les mères ont été mis en évidence, à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.

Au cours de certains tests *in vitro* des preuves d'un effet mutagène ont été montrées. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets.

Selon l'expérience acquise à ce jour, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études ont été effectuées chez le rat et la souris sur le potentiel carcinogène du chlorhydrate de tramadol. L'étude chez le rat n'a montré aucun signe en faveur d'un accroissement de la fréquence des tumeurs, lié à la substance active. Dans l'étude chez la souris, on a noté un accroissement de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les animaux mâles (accroissement dose-dépendant non significatif à partir de 15 mg/kg) et un accroissement des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour toutes les posologies étudiées (accroissement significatif, mais non dose-dépendant).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

- Cellulose microcristalline ;
- Amidon de maïs, prégélatinisé ;
- Croscarmellose sodique ;
- Stéaryl fumarate de sodium ;
- Silice colloïdale anhydre.

Pelliculage :

- Opadry II blanc 85F18422 composé de:

Alcool polyvinylique;
Dioxyde de titane;
Macrogol/PEG 3350;
Talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont disponibles en plaquettes, en trois matériaux alternatifs :
plaquettes en PA/Aluminium/PVC//Aluminium ;
plaquettes en PVC/PE/PVDC//Aluminium ;
plaquettes en PVC/PVDC//Aluminium

Skudexa : 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 comprimés pelliculés par emballage ou multipacks contenant 500 (5 boîtes de 100) comprimés pelliculés par emballage.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
BE497395
BE497404
BE497413

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2016110326

Numéros nationaux :

- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 2 compr : 0826451
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 4 compr : 0826465
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 10 compr : 0826479
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 15 compr : 0826482
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 20 compr : 0826496
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 30 compr : 0826501
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 50 compr : 0826515
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 100 compr : 0826529
- Skudexa 75 mg/25 mg comprimés pelliculés - 500 compr : 0826532

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mai 2016

Date de dernier renouvellement : 13 octobre 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2025

Date d'approbation du texte : 01/2026